

**PCT**WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales BüroINTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation ⁷ : A61L 27/34, 27/54, 31/08, 31/16	A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 00/15273 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 23. März 2000 (23.03.00)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP99/06708 (22) Internationales Anmeldedatum: 10. September 1999 (10.09.99) (30) Prioritätsdaten: 198 43 251.8 11. September 1998 (11.09.98) DE (71)(72) Anmelder und Erfinder: SCHMIDMAIER, Gerhard [DE/DE]; Claudiusstrasse 12, D-10557 Berlin (DE). RASCHKE, Michael [DE/DE]; Weddingen Weg 31, D-12205 Berlin (DE). (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): STEMBERGER, Axel [DE/DE]; Cramer-Klett-Strasse 35e, D-85579 Neubiberg (DE). (74) Anwalt: GLAWE, DELFS, MOLL & PARTNER; Rothenbaumchaussee 58, D-20148 Hamburg (DE).		(81) Bestimmungsstaaten: AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG). Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht.</i>
(54) Title: BIOLOGICALLY ACTIVE IMPLANTS (54) Bezeichnung: BIOLOGISCH AKTIVE IMPLANTATE (57) Abstract <p>The invention relates to an implant for providing pathological modifications on the spinal column and/or locomotor system. According to the invention, the implant comprises an enamel-type coating which has a thickness of 100 μm or less and which is made of a biodegradable polymer such as polyactide. This coating has an osteoinductive effect and thus an effect which promotes the healing of fractures. Additional osteoinductive materials such as growth factors can be incorporated in the coating. The invention also relates to a method for producing such an implant using the follow steps: Producing a dispersion of biodegradable polymers in an organic solvent; applying the dispersion to the surface to be coated; evaporating the solvent off.</p> (57) Zusammenfassung <p>Gegenstand der Erfindung ist ein Implantat zur Versorgung von pathologischen Veränderungen am Stütz- und/oder Bewegungsapparat. Erfindungsgemäß ist vorgesehen, daß es eine lackartige Beschichtung einer Stärke von 100 μm oder weniger aus einem biologisch abbaubaren Polymer wie bspw. Polylactid aufweist. Diese Beschichtung weist eine osteoinduktive und damit die Frakturheilung fördernde Wirkung auf. Zusätzliche osteoinduktive Materialien wie Wachstumsfaktoren können in die Beschichtung eingearbeitet werden. Gegenstand der Erfindung ist ferner ein Verfahren zur Herstellung eines solchen Implantats, mit den Schritten: Herstellen einer Dispersion des biologisch abbaubaren Polymers in einem organischen Lösungsmittel; Aufbringen der Dispersion auf die zu beschichtende Oberfläche; Abdampfenlassen des Lösungsmittels.</p>		

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidshan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauretanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CM	Kamerun	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CU	Kuba	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LR	Liberia	SG	Singapur		
EE	Estland						

5

Biologisch aktive Implantate

Die Erfindung betrifft ein Implantat zur Versorgung von pathologischen Veränderungen am Stütz- und/oder Bewegungsapparat. Gegenstand der Erfindung ist ferner ein Verfahren zur Herstellung eines solchen Implantats. Implantate der genannten Art sind bekannt. Sie sollen bspw. eine Fraktur mechanisch stabilisieren und so den Heilungsprozeß fördern oder im Falle von Endoprothesen dauerhaft mit dem Knochen verbunden sein.

Es ist bspw. aus WO-A 9819699 bekannt, zur Förderung der Osteosynthese und damit Beschleunigung der Frakturheilung Medikamente oder Hormone systemisch zu verabreichen. Bspw. können zu diesem Zweck Wachstumsfaktoren wie IGF-I verwendet werden. Diese systemische Applikation kann zu unerwünschten Nebenwirkungen führen.

WO-A 9320859 offenbart die Herstellung einer dünnen Folie bzw. eines Films aus einem Polymilchsäure/Polyglykolsäurecopolymer, in die Wachstumsfaktoren eingearbeitet sind. Mit einem solchen Film sollen beispielsweise Frakturfixationsvorrichtungen vor deren Verwendung umwickelt werden. Die Wachstumsfaktoren sollen so lokal im Bereich der Fraktur freigesetzt werden. In der Praxis ist dieses Verfahren nicht anwendbar, da sich bspw. ein mit einem entsprechenden Film umwickelter Nagel nicht in einer Art und Weise intramedullär einbringen läßt, daß der den Nagel lediglich lose umhüllende

Film tatsächlich an den vorgesehenen Wirkort gelangt.

Der vorliegenden Erfindung liegt daher die Aufgabe zugrunde, ein Implantat der eingangs genannten Art zu schaffen, das eine heilungsfördernde Wirkung auf pathologische Veränderungen am Stütz- und Bewegungsapparate, insbesondere eine die Osteosynthese fördernde und damit die Frakturheilung bzw. das Einwachsen eines Implantats beschleunigende Wirkung aufweist.

Die Lösung gemäß der Erfindung besteht bei einem solchen Implantat darin, daß es eine lackartige Beschichtung einer Stärke von 100 µm oder weniger aus einem biologisch abbaubaren Polymer aufweist.

Zunächst seien einige im Rahmen der Erfindung verwendete Begriffe erläutert. Der Begriff Implantat bezeichnet eine Vorrichtung, die bei der Anwendung durch einen chirurgischen Eingriff wenigstens teilweise ins Körperinnere eingebracht wird. Ein solches Implantat dient der Versorgung von pathologischen Veränderungen am Stütz- und/oder Bewegungsapparat insbesondere durch mechanische Einwirkung. Solche pathologischen Veränderungen können bspw. Frakturen, pathologische Veränderungen von Gelenken und Knochen, Dehnungen oder Risse von Bändern oder Sehnen oder dergleichen sein. Gemeinsam ist den erfindungsgemäßen Implantaten, daß sie bei der Anwendung in unmittelbarem Kontakt mit einem Knochen oder einem anderen Element des Stütz- und Bewegungsapparats (bspw. Bändern, Sehnen) geraten bzw. zur Befestigung an oder in einem Knochen oder sonstigem Element vorgesehen sind.

30

Der Begriff Frakturfixationsvorrichtung bezeichnet jegliche Vorrichtung, die dem Fixieren, dem Korrigieren und/oder der

mechanischen Stabilisierung einer Knochenfraktur dient. Beispielsweise seien Platten, Schrauben, Nägel, Stifte, Drähte, Fäden oder Cages für den Stütz- und Bewegungsapparat genannt. In der Regel werden solche Frakturfixationsvorrichtungen nach Ausheilung der Fraktur wieder entfernt, unter Umständen können diese jedoch auch dauerhaft im oder am Knochen verbleiben, oder vom Organismus resorbiert werden.

Endoprothesen sind zum dauerhaften Verbleib im Körper bestimmt und ersetzen in der Regel die Funktion eines natürlichen Organs wie bspw. eines Gelenks, Knochenteils oder Zahns.

Der Begriff des Implantats ist im weitesten Sinne zu verstehen und schließt bspw. auch solche Implantate ein, die für Verlängerungs- und Verkürzungsosteotomien, bei Craniotomien, für die Bandheilung und -remodellierung, bei der Tumor- und Sportchirurgie, im Dentalbereich sowie bei Distractionen im Mund-, Kiefer- und Gesichtsbereich Verwendung finden.

Die Implantate sind aus einem Grundmaterial gefertigt, das sich von dem Material der lackartigen Beschichtung chemisch und/oder physikalisch unterscheidet. Häufig wird es sich bei dem Grundmaterial um ein nicht bioabbaubares Material handeln. Dies bedeutet, daß das Material unter den am Einsatzort im Körper herrschenden Bedingungen und während eines üblichen Verweilzeitraums im Körper nicht oder allenfalls in einer die gewünschte Wirkung nicht oder nur unwesentlich beeinträchtigender Weise abgebaut, angegriffen oder sonstwie verändert wird. Häufig wird ein erfindungsgemäßes Implantat aus einem Metall oder einer Metallegierung bestehen, bspw. einem Edelstahl oder Titan. Alternativ kann das Implantat aus einem Grundmaterial bestehen, das selbst bioabbaubar bzw. bioresor-

bierbar ist, das jedoch ohne die erfindungsgemäße lackartige Beschichtung die unten geschilderten vorteilhaften Eigenschaften nicht aufweist.

5 Erfindungsgemäß weisen die Implantate eine lackartige Beschichtung auf. Lackartig bedeutet, daß die Beschichtung mit der Oberfläche des Grundmaterials eine haftende Verbindung einer solchen Festigkeit eingeht, daß die Beschichtung wäh-
rend der Applikation des Implantats durch mechanische Einwir-
10 kung nicht oder nur in einem solchen Maße abgerieben oder sonstwie beschädigt wird, daß der unten noch näher geschilderte technische Effekt nicht beeinträchtigt wird. Bspw. muß ein Knochennagel mit einer lackartigen Beschichtung in vorge-
sehener Weise eingeschlagen werden können, ohne daß es zu ei-
15 nem wesentlichen Abrieb der lackartigen Beschichtung kommt.

Die Beschichtung weist eine Stärke von 100 μm oder weniger auf. Dies bedeutet, daß die mittlere Schichtdicke bei 100 μm oder darunter liegt. Durch die Auftragstechnik bewirkte
20 Schwankungen, die stellenweise eine Stärke von über 100 μm entstehen lassen, sind im Rahmen der Erfindung möglich.

Die Beschichtung besteht aus einem biologisch abbaubaren Polymer. Dies bedeutet, daß sie unter den an der Implantations-
25 stelle herrschenden physiologischen Bedingungen nach und nach in einem Zeitraum von vorzugsweise mehreren Wochen oder Monaten in molekulare Spaltprodukte abgebaut wird. Diese Spaltprodukte und etwaige weitere Metaboliten weisen vorzugsweise keine oder allenfalls eine geringe Toxizität auf und können
30 vorzugsweise vollständig oder weitgehend vom Körper metabolisiert oder ausgeschieden werden. Man bezeichnet solche ohne toxische Metaboliten vollständig abbaubare und ausscheidbare

Polymere auch als bioresorbierbar. Bevorzugt sind die erfindungsgemäß verwendeten Polymere bioresorbierbar.

Die Erfindung beruht auf der überraschenden Erkenntnis, daß bereits eine erfindungsgemäße lackartige Beschichtung ohne den Zusatz weiterer pharmazeutischer Wirkstoffe wie bspw. Wachstumsfaktoren sowohl eine osteosynthetische und damit die Frakturheilung fördernde als auch eine anti-infektiöse und damit Komplikationen vermeidende Wirkung aufweist.

Die lackartige Beschichtung weist vorzugsweise eine Stärke von 50 μm , weiter vorzugsweise etwa 30 μm oder weniger, weiter vorzugsweise etwa 20 μm oder weniger auf. Häufig ist eine Stärke von 10 bis 30 μm , vorzugsweise 10 bis 20 μm bevorzugt.

Vorzugsweise besitzt das verwendete Polymer eine Glasübergangstemperatur von 37°C oder höher, damit es im Körper die gewünschte Festigkeit behält. Polymere mit einem mittleren Molekulargewicht von 100 kDa oder weniger sind im Rahmen der Erfindung bevorzugt.

Bevorzugt ist das Polymer ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Poly- α -Hydroxysäuren, Polyglykolen, Polytyrosincarbonaten, Stärke, Gelatine, Cellulose sowie Mischungen und Mischpolymerisaten aus diesen Bestandteilen. Unter den Poly- α -Hydroxysäuren sind besonders bevorzugt Polylaktide, Polyglykolsäuren und Mischpolymerisate daraus. Ein geeignetes Polylaktid ist bspw. unter Bezeichnung Resomer R 203 von Boehringer-Ingelheim erhältlich. Es handelt sich um ein racemisches Poly-D,L-Laktid. Dieses Racemat bildet eine amorphe lackartige Schicht auf der Implantatoberfläche. Die Bildung kri-

stalliner Polymerstrukturen in der Beschichtung sollte vorzugsweise vermieden werden, daher wird man in der Regel kein enantiomerenreines Laktid verwenden. Unter den Polytyrosin-carbonaten eignen sich bspw. p(DTE-co-5% PEG 1000 carbonate) und p(DTE-co-26% PEG 20000 carbonate). Es handelt sich hierbei um Copolymere, die den angegebenen Anteil Polyethylenglykole enthalten.

Im Rahmen der Erfindung kann die Beschichtung zusätzliche pharmazeutisch wirksame Stoffe, bspw. osteoinduktive oder biozide bzw. antiinfektiöse Materialien enthalten. Als osteoinduktive Materialien kommen bspw. Wachstumsfaktoren in Frage, deren Anteil am Gesamtgewicht der Beschichtung vorzugsweise 0,1 bis 10 Gew.-%, weiter vorzugsweise 0,5 bis 8 Gew.-%, besonders bevorzugt 1 bis 5 Gew.-% beträgt. Dieser Gewichtsanteil bezieht sich auf die reine Wirksubstanz ohne etwaige pharmazeutische Trägerstoffe.

Die Wachstumsfaktoren können ausgewählt sein aus der Gruppe der IGF (insulin like growth factors), TGF (transforming growth factors), FGF (fibroblast growth factors), EGF (epidermal growth factors), BMP (bone morphogenic proteins) sowie der PDGF (platelet derived growth factors). Diese Wachstumsfaktoren sind dem Fachmann geläufig und kommerziell erhältlich.

Bevorzugt enthält die lackartige Beschichtung die Wachstumsfaktoren IGF-I oder TGF- β , besonders bevorzugt ist eine Kombination dieser beiden Wachstumsfaktoren.

Gegenstand der Erfindung ist ferner ein Verfahren zur Herstellung eines vorstehend beschriebenen Implantats mit den

Schritten:

- Herstellen einer Dispersion des biologisch abbaubaren Polymers in einem organischem Lösungsmittel,
- Aufbringen der Dispersion auf die zu beschichtende Oberfläche,
- Abdampfenlassen des Lösungsmittels.

5
10

Der Begriff Dispersion bezeichnet dabei jedwede Verteilung des Polymers in einem organischen Lösungsmittel. Es kann sich um eine Lösung im chemischen Sinne, um eine rein physikalische Dispersion sowie um Zwischenstufen wie insbesondere kolloidale Lösungen handeln.

15

Das Aufbringen der Dispersion und das Abdampfenlassen des Lösungsmittels erfolgt bevorzugt bei einer Temperatur von 0 bis 30°C, weiter vorzugsweise bei Raumtemperatur von etwa 22°C.

20

Durch diese sogenannte kalte Beschichtung lassen sich auch temperaturempfindliche Bestandteile wie bspw. bestimmte Wachstumsfaktoren zusammen mit dem Polymer auf das Implantat aufbringen. Das Aufbringen geschieht vorzugsweise durch Eintauchen des Implantat in die Dispersion. Andere Arten des Aufbringens wie Bestreichen, Aufsprühen etc. sind ebenfalls denkbar. Es versteht sich, daß die Dispersion zusätzlich zu dem Polymer ggf. die genannten weiteren pharmazeutischen Wirkstoffe wie osteoinduktive oder biozide Materialien enthalten kann.

25
30

Besonders bevorzugt ist es, daß Abdampfenlassen des Lösungsmittels in einer mit Lösungsmitteldampf im wesentlichen gesättigten Gasatmosphäre erfolgen zu lassen. Zu diesem Zweck wird vorzugsweise das in die Dispersion eingetauchte Implantat in einem abgeschlossenen Raum, in dessen Atmosphäre eine hohe Lösungsmittelsättigung herrscht, bewegt. Man erreicht so ein sehr langsames Abdampfen des Lösungsmittels, so daß eine gleichförmige, feste lackartige Beschichtung entsteht. Bevorzugt dauert das Abdampfen 1 min bis 1 h, weiter vorzugsweise 5 - 30 min, besonders bevorzugt etwa 10 min.

Bevorzugt ist es ferner, die Beschichtung aus mehreren dünnen Schichten aufzubauen und somit das Aufbringen der Dispersion und Abdampfenlassen des Lösungsmittels zweimal oder ggf. mehrmals zu wiederholen

Besonders bevorzugt wird im Rahmen der Erfindung eine Dispersion verwendet, die eine kolloidale Lösung des Polymers im Lösungsmittel ist. Bevorzugt sind in dieser kolloidalen Lösung polymere Kolloidteilchen enthalten, deren Größe zwischen 1 und 1000 nm liegt und bevorzugt unter 400 bis 500 nm liegen sollte. Bspw. kann man eine solche kolloidale Lösung herstellen, in dem man Polymer und Lösungsmittel miteinander mischt und für einen Zeitraum von 1 min bis 24 h, vorzugsweise 2 bis 24 h, weiter vorzugsweise 3 bis 12 h, weiter vorzugsweise 4 bis 8 h, besonders bevorzugt etwa 6 h stehen läßt. Innerhalb des besonders bevorzugten Zeitraums von etwa 6 h bilden sich polymere Kolloidteilchen der gewünschten Größenordnung unterhalb von etwa 500 nm.

Zum Abtrennen von etwaig verbleibenden größeren Polymerpartikeln der Dispersion kann man die kolloidale Lösung vor dem

Aufbringen auf das Implantat filtrieren, bevorzugt ist dabei ein Mikroporenfilter, dessen Porengröße der gewünschten maximalen Kolloidteilchengröße entspricht. Käuflich erhältlich sind bspw. Mikroporenfilter mit einer Porengröße von 0,45
5 oder 0,2 μm .

Als Lösungsmittel werden bevorzugt gängige organische nicht oder schwach polare Lösungsmittel benutzt. Besonders bevorzugt werden im Rahmen der Erfindung Ethylacetat oder Chloro-
10 form verwendet.

Die Dispersion enthält vor dem Aufbringen auf das Implantat vorzugsweise 20 bis 300, weiter vorzugsweise 50 bis 150 mg Polymer (ggf. einschließlich weiterer Inhaltsstoffe wie
15 osteoinduktiver oder biozider Materialien) pro ml Lösungsmittel.

Ausführungsbeispiele der Erfindung werden im folgenden anhand der Zeichnung erläutert. Darin zeigen:

20

Fig. 1 den biologischen Abbau einer Polylaktidbeschichtung auf einem erfindungsgemäßen Implantat im zeitlichen Verlauf in vivo und in vitro;

25

Fig. 2 die Freisetzung der in die Polylaktidbeschichtung eingearbeiteten Wachstumsfaktoren im zeitlichen Verlauf;

30

Fig. 3 einen radiologischen Vergleich der Wirkung erfindungsgemäßer gegenüber unbehandelten (unbeschichteten) Implantaten auf die Frakturheilung bei Ratten;

Fig. 4 einen biomechanischen Vergleich dieser Implantate;

Fig. 5 einen histomorphometrischen Vergleich dieser Implantate;

5

Fig. 6 Bilder der histomorphometrischen Untersuchungen;

Fig. 7 radiologischer Vergleich beschichteter und unbeschichteter Implantate bei Yukatan-Schweinen;

10

Fig. 8 biomechanischer Vergleich der entsprechenden Implantate der Fig. 7;

15

Fig. 9 maximales Drehmoment und torsionale Steifigkeit einer weiteren Tibia-Fraktur-Untersuchung bei Ratten.

Beispiel 1: Herstellung eines erfindungsgemäßen Implantats

20

400 mg PDLA (Poly(D,L)-laktid, Resomer R 203, Boehringer-Ingelheim) werden in 6 ml Chloroform bei Raumtemperatur dispergiert. Sofern die Beschichtung weitere osteoinduktive oder biozide Materialien enthalten soll, werden diese ebenfalls in die Dispersion gegeben, in diesem Falle beträgt die Summe der Gewichte von PDLA und weiteren Materialien 400 mg.

25

Die Dispersion wird für 6 h stehengelassen, bis eine kolloidale Lösung entstanden ist, die durch einen sterilen Mikrofilter mit einer Porengröße von 0,45 μm in ein steriles Gefäß filtriert wird.

30

Kirschner-Drähte (Durchmesser 1,6 mm, Länge 3,5 cm) aus Titan und Stahl sowie Titan-Knochennägel werden in die filtrierte

Lösung eingetaucht, anschließend läßt man das Lösungsmittel während eines Zeitraums von 10 min in einer Chloroform-Atmosphäre abdampfen. Dieser Vorgang (Beschichten und Abdampfen) wird noch einmal wiederholt.

5

Die erhaltenen Implantate sind mit einer dünnen, lackartigen Polymerschicht überzogen, die Schichtdicke beträgt etwa 10 bis 20 μm .

10 Beispiel 2: Mikrobiologische Eigenschaften der Beschichtung

Mikrobiologische Untersuchungen von Titan-Kirschner-Drähten mit einer erfindungsgemäßen PDLA-Beschichtung zeigten nach einer 6-wöchigen und einer 12-wöchigen Inkubation kein feststellbares Wachstum von Mikroorganismen.

15

Ferner wurden je 10 erfindungsgemäß mit PDLA beschichtete und 10 unbeschichtete Implantate mit Staphylokokken ($\text{KD } 10^6$) kontaminiert. Bei den beschichteten Implantaten zeigte sich eine signifikant geringere Adhäsion dieser Mikroorganismen.

20

Beispiel 3: Mechanische Stabilität der Beschichtung

Je 20 Kirschner-Drähte aus Titan und Stahl wurden gewogen und anschließend gemäß Bsp. 1 mit PDLA beschichtet, das 1 % Methylviolett als Farbindikator enthält.

25

Die Drähte wurden in die Tibiae von Ratten implantiert. Nach der Explantation wurde der mechanische Abrieb der Beschichtung durch Wiegen sowie photometrische Messungen festgestellt. Der höchste festgestellte Abrieb betrug 2,9 % bei Ti-

30

tandrähten und 4,6 % bei Stahldrähten. Eine rasterelektronen-

mikroskopische Untersuchung zeigte bei keinem der untersuchten Implantate einen Abrieb der Beschichtung bis auf die Metalloberfläche.

5 Beispiel 4:

Dieses Beispiel zeigt die Vorteile einer kolloidalen Lösung für die mechanische Festigkeit der Beschichtung.

10 In 2 Ansätzen werden je 800 mg PDLLA R 203 in je 6 ml Ethylacetat gegeben. Die erhaltenen Dispersionen werden für eine Zeitdauer von 6 bzw. 24 h bei Raumtemperatur stehengelassen und wie in Bsp. 1 filtriert. Mit den erhaltenen Dispersionen bzw. Lösungen werden sogenannte Stents nach dem in Bsp. 1 angegebenen Verfahren beschichtet. Es sei angemerkt, daß es
15 sich bei Stents nicht um Implantate im Sinne der Erfindung handelt. Sie werden lediglich deswegen genommen, weil sie sich besonders gut zur Durchführung von Dehnversuchen und damit Prüfung der mechanischen Festigkeit der lackartigen Beschichtung eignen.
20

Die Masse der Beschichtung wird durch Wiegen der Stents vor und nach dem Beschichten festgestellt.

25 Die beschichteten Stents werden in dem Fachmann geläufiger Weise mit einem PTCA-Ballon unter einem Überdruck von 8 bar aufgedehnt. Die aufgedehnten Stents werden wiederum gewogen und so der Verlust an Beschichtungsgewicht durch Abplatzen oder dergleichen bestimmt.

30

Man stellt fest, daß bei den Stents, die mit der vor dem Filtrieren 6 h stehengelassenen Dispersion beschichtet wurden,

der durchschnittliche Beschichtungsverlust 0,8 % beträgt, bei den anderen Stents (24 h stehenlassen) 6,0 Gew.-%. Dies zeigt, daß für die mechanische Festigkeit der Beschichtung es vorteilhaft ist, keine vollständige chemische Lösung des Polymers im Lösungsmittel herzustellen, sondern eine kolloidale Lösung mit einer Kolloidteilchengröße von 0,45 μm oder kleiner.

Beispiel 5: Stabilität der Wirksubstanzen in der Beschichtung

Um die Stabilität der eingearbeiteten Wachstumsfaktoren (WF) in die Beschichtung zu untersuchen, wurden Titan-Kirschner-Drähte gemäß Beispiel 1 mit PDLA und eingearbeiteten Wachstumsfaktoren IGF-I (5 Gew.-%) und TGF- β I (1Gew.-%) beschichtet. Die Stabilität (Lagerstabilität) der WF wurde nach 6 Wochen, nach 6 Monaten und nach 1 Jahr untersucht. Es fand sich ein Verlust von unter 3% Wirksamkeit innerhalb von 6 Wochen. Nach 6 Monaten konnten noch mehr als 95,5% und nach 1 Jahr mehr als 93% der in die Beschichtung eingearbeiteten WF wirksam nachgewiesen werden. Dies zeigt, daß die erfindungsgemäß in die Beschichtung eingearbeiteten Wirksubstanzen ihre biologische Stabilität und Wirksamkeit auch bei langfristiger Lagerung des beschichteten Implantats vor dessen Verwendung behalten.

Beispiel 6: Biologisches Abbauverhalten der PDLA-Beschichtung

Mit gemäß Bsp. 1 mit PDLA beschichteten Titan -Kirschner-Drähten wurden Elutionsversuche in vitro vorgenommen. Um in vivo -Situationen zu simulieren, wurden die Elutionen in phy-

siologischer 0,9% NaCl-Lösung bei einer Temperatur von 37°C unter laminar-air-flow-Bedingungen durchgeführt.

5 Binnen 9 Wochen wurde etwa 10% der PDLLA-Beschichtung kontinuierlich abgebaut.

10 Um das Abbauverhalten der PDLLA Beschichtung in vivo zu untersuchen, wurden 10 PDLLA beschichtete Kirschner-Drähte, mit definierter Beschichtungsmasse, in die Tibiae von Sprague-Dawley Ratten implantiert. Nach 6 Wochen wurden die Implantate entfernt und durch Bestimmung der Gewichts Differenz vor Implantation und nach Explantation sowie Messung der inhärenten Viskosität und des Molekulargewichtes der vollständig abgelösten Beschichtung der Abbau der PDLLA Beschichtung in vivo nach 6 Wochen ermittelt und mit den in vitro Daten verglichen.

20 Das Ergebnis ist aus Fig. 1 ersichtlich. Binnen 9 Wochen wurde etwa 10 % der PDLLA-Beschichtung biologisch abgebaut. Die zum Vergleich durchgeführte in-vivo-Messung zeigt, daß sich in-vitro- und in-vivo-Ergebnisse zu diesem Zeitpunkt gut decken.

25 Beispiel 7: Untersuchung der Freisetzung von in die Beschichtung eingearbeiteten zusätzlichen Wirkstoffen

30 Gemäß Bsp. 1 wurden mit PDLLA beschichtete Titan-Kirschner-Drähte hergestellt, die Beschichtungen enthielten zusätzlich entweder 5 Gew.-% IGF-I oder 1 Gew.-% TGF-β1 oder 5 Gew.-% IGF-I und 1 Gew.-% TGF-β1 in Kombination.

Die Freisetzung dieser in die Beschichtung eingearbeiteten Wachstumsfaktoren wurde durch in-vitro-Elutionsversuche untersucht. Die Ergebnisse sind in Fig. 2 dargestellt. Binnen 48 h ergibt sich eine initiale Freisetzung von Wachstumsfaktoren aus der Beschichtung in der Größenordnung von 48 bis 54 %. Die weitere Freisetzung erfolgt kontinuierlich, bis nach 6 Wochen insgesamt zwischen 71 und 78 % der eingearbeiteten Wachstumsfaktoren freigesetzt worden sind.

Je 10 mit PDLA und den genannten Wachstumsfaktoren beschichtete Titan-Kirschner-Drähte wurden in die Tibiae von Sprague Dawley Ratten implantiert. Die Implantate wurden nach 42 Tagen entfernt und die verbleibenden Konzentrationen der eingearbeiteten Wachstumsfaktoren mittels ELISA bestimmt. Aus Fig. 2 ist ersichtlich, daß sich die in-vivo-Ergebnisse mit den in-vitro-Elutionsversuchen decken.

Beispiel 8: Osteoinduktiver Effekt der erfindungsgemäßen Implantate

In einem Tierexperiment wurden 60 Tiere (5 Monate alte weibliche Sprague Dawley Ratten) untersucht.

Alle Versuchstiere erhielten eine standardisierte Fraktur der rechten Tibia. Nach Reposition wurden in die Tibia unterschiedlich beschichtete Titandrähte (1,0 mm Durchmesser) als intramedullärer Kraftträger implantiert.

Postoperativ wurden bis zum 42. Tag je nach Gruppenzugehörigkeit (siehe unten) täglich 2 mg/kg ratten-spezifisches rekombinantes Wachstumshormon (r-rGH) bzw. Placebo subcutan injiziert. Zu den Zeitpunkten 0 d, 4 d, 7 d, 14 d, 21 d, 28 d, 35

d und 42 d wurden unter Inhalationsnarkose Röntgenaufnahmen in 2 Ebenen durchgeführt, jeweils 1,25 ml Blut retrobulbär entnommen (bei -80°C tiefgefroren), das Gewicht und die Körpertemperatur bestimmt. Am Tag 42 wurden die frakturierten und die unfrakturierten Tibiae unter Erhalt des Periost frei-
präpariert und anschließend biomechanisch getestet (torsionales Drehmoment - torsionale Steifigkeit).

Gruppenaufteilung

- Gruppe I: Fraktur der rechten Tibia - Implantat unbeschichtet -
Systemische Applikation von Placebo (Kontrollgruppe)
- Gruppe II: Fraktur der rechten Tibia - Implantat beschichtet mit Poly-D,L-laktid (R 203) -
Systemische Applikation von Placebo
- Gruppe III: Fraktur der rechten Tibia - Implantat beschichtet mit Poly-D,L-laktid -
Systemische Applikation von (r-rGH)
- Gruppe IV: Fraktur der rechten Tibia - Implantat beschichtet mit Poly-D,L-laktid und Wachstumsfaktoren IGF-I (5 %) und TGF- β (1 %) -
Systemische Applikation von Placebo
- Gruppe V: Fraktur der rechten Tibia - Implantat beschichtet mit Poly-D,L-laktid und Wachstumsfaktoren IGF-I (5 %) und TGF- β (1 %) -
Systemische Applikation von (r-rGH)

Die beschichteten Implantate wurden gemäß Bsp. 1 hergestellt.

Ergebnisse:**Fraktursetzung**

5 Das Frakturmodell erwies sich als gut geeignet, eine standardisierte Querfraktur der rechten Tibia ohne großen Weichteilschaden zu erzeugen. Bei 2 von 60 war eine Trümmerfraktur und eine Spiralfraktur der Tibia zu verzeichnen, die zur vorzeitigen Beendigung führten. Ein Tier verstarb bei einer Nachuntersuchung in Narkose (32. Tag).

10

Gewicht und Temperatur

Bei den systemisch mit (r-rGH) behandelten Tieren (Gruppe III und V) kam es im Vergleich zu den Placebo verabreichten Tieren (Gruppe I, II und IV) zu keinem Anstieg der Körpertemperatur im Verlauf, jedoch zu einer signifikanten Erhöhung des Körpergewichtes um 13 % ($p < 0,05$). Signifikante Unterschiede in den Gruppen I, II, und IV (Placebo) bzw. III und V (GH) waren nicht zu verzeichnen.

15

20

Biomechanische Testung

Die vorliegenden Daten wurden nach absoluten Werten (torsionales Drehmoment) und prozentual (torsionale Steifigkeit) im Vergleich zur nicht frakturierten Gegenseite erfaßt.

25

Die Ergebnisse verdeutlichen eine signifikante ($p < 0,05$) Zunahme des maximalen Drehmomentes der Gruppe III und der Gruppen IV und V gegenüber der systemischen Applikation. Die lokale Applikation von Wachstumsfaktoren (Gruppe IV) scheint hierbei nicht nur deutlich das maximale Drehmoment gegenüber

30

der Kontrollgruppe zu erhöhen, es werden im Mittel auch höhere Ergebnisse gegenüber der systematischen Applikation von r-rGH beobachtet (nicht signifikant). Eine weitere Steigerung des maximalen Drehmoments durch gleichzeitige Gabe von r-rGH und lokale Applikation von IGF-I und TGF- β kann nicht beobachtet werden. Des weiteren konnte eine signifikante Steigerung des maximalen Drehmoments der mit Poly-D,L-laktid behandelten Gruppe gegenüber der Kontrollgruppe I festgestellt werden.

Bei der torsionalen Steifigkeit im Vergleich zur kontralateralen Tibia zeigt sich ein vergleichbares Bild. Auch hier zeigen die Gruppen mit der lokalen Applikation von Wachstumsfaktoren die günstigsten Ergebnisse.

Die Ergebnisse sind in Fig. 9 zusammengefaßt.

Beispiel 9:

Bei 5 Monate alten weiblichen Sprague Dawley Ratten (n=144) wurde eine standardisierte geschlossene Fraktur der rechten Tibia mit einer Frakturmaschine erzeugt und mit unbeschichteten versus beschichteten Titan-Kirschner-Drähten intramedullär stabilisiert. Hierbei wurden folgende Gruppen miteinander verglichen:

Gruppe I: Implantat unbeschichtet (Kontrollgruppe)

Gruppe II: Implantat beschichtet mit PDLA (R 203)

Gruppe III: Implantat beschichtet mit PDLA + r-IGF-I (5 %)

Gruppe IV: Implantat beschichtet mit PDLLA + r-IGF-I (5%)+
TGF- β 1 (1 %)

Die beschichteten Implantate wurden gemäß Bsp. 1 hergestellt.

5

Es erfolgten Röntgenaufnahmen in 2 Ebenen (a.-p. und lateral) im zeitlichen Verlauf. Zu den Zeitpunkten 0 d, 4 d, 7 d, 14 d, 21 d, 28 d wurden Serumwerte, einschließlich der systemischen Konzentration von r-IGF-I und r-TGF- β 1, das Körpergewicht und die Körpertemperatur bestimmt. Nach 4 Wochen wurden die Implantate entfernt und die frakturierten Tibiae im Vergleich zur unbehandelten Gegenseite biomechanisch getestet. Die histomorphometrischen Untersuchung (Safranin O./v. Kossa) der Kalli wurden mit einem Bildanalysesystem (Zeiss KS

10

15

In der radiologischen Auswertung war bei der unbehandelten Gruppe I noch deutlich ein Frakturspalt zu erkennen. In den Gruppen II und III zeigte sich eine gute Kallusformation im Vergleich zu der unbeschichteten Gruppe I. Die Tiere der Gruppe IV zeigten nahezu vollständig konsolidierte Frakturen (Fig. 3).

20

Die biomechanischen Untersuchungen ergaben im Vergleich zur unbehandelten Gegenseite ein signifikant höheres maximales Drehmoment und maximale torsionale Steifigkeit der Gruppe IV im Vergleich zu allen anderen Gruppen. Die kombinierte Applikation von r-IGF-I und r-TGF- β 1 ergab hierbei ein signifikant höheres maximales Drehmoment und maximale torsionale Steifigkeit im Vergleich zu der mit IGF-I behandelten Gruppe.

25

30

Die Polylaktid-behandelte Gruppe zeigte signifikant höheres maximales Drehmoment und maximale torsionale Steifigkeit im Vergleich zur unbehandelten Gruppe I (Fig. 4).

5 Die histomorphometrischen Untersuchungen bestätigen die radiologischen und biomechanischen Ergebnisse. Es zeigten sich signifikant mehr Bereiche mit Bindegewebszellen in der Gruppe I im Vergleich zu den behandelten Gruppen. Die mit PDLA behandelte Gruppe zeigte eine gute Kallusformation und ein Bild
10 von fortgeschrittenem Kallusremodelling mit geringen Anteilen von Bindegewebszellen. Gruppe IV zeigte das Bild einer nahezu vollständig remodelten Fraktur und die höchste Knochendichte im Kallus. Die nur mit Polylaktid behandelte Gruppe zeigte ebenfalls eine signifikant höhere Knochendichte im Kallusbereich
15 reich verglichen mit der Kontrollgruppe (Fig. 5 und 6).

Es zeigten sich keine Veränderungen der Serumparameter, des Körpergewichts und der Körpertemperatur der behandelten im Vergleich zu den unbehandelten Gruppen.

20

Beispiel 10:

Bei 12 Monate alten Yukatan-Minischweinen (n=30) wurde eine standardisierte Osteotomie (1 mm Spalt) der rechten Tibia
25 durchgeführt und mit beschichteten als auch unbeschichteten Titan-Tibia-Nägeln intramedullär stabilisiert und statisch verriegelt. Folgende Gruppen wurden miteinander verglichen:

Gruppe I: Implantat unbeschichtet (Kontrollgruppe)

30

Gruppe II: Implantat beschichtet mit PDLA (R 203)

Gruppe III: Implantat beschichtet mit PDLLA + r-IGF-I (5%)
+ TGF- β 1 (1 %)

Die beschichteten Implantate wurden gemäß Bsp. 1 hergestellt.

5

Es folgten radiologische Untersuchungen sowie Serumuntersuchungen im Verlauf. Nach 4 Wochen wurden die beiden Tibiae entnommen und biomechanisch getestet. Der Kallusdurchmesser wurde gemessen sowie das Kallusvolumen nach dem archimedischem Prinzip bestimmt.

10

Ergebnisse:

Nach 4 Wochen zeigten alle Tiere der Kontrollgruppe eine inkomplette Konsolidierung des Osteotomiespaltes. Die mit Polylaktid behandelte Gruppe zeigte eine gute Kallusformation. In der Gruppe III zeigte sich eine weit fortgeschrittene Kallusbildung (Fig. 7).

15

Das Kallusvolumen und der Kallusdurchmesser war in der mit Polylaktid behandelten Gruppe II und der mit zusätzlichen Wachstumsfaktoren behandelten Gruppe III signifikant größer im Vergleich zur Kontrollgruppe.

20

Im Vergleich zur Gegenseite zeigte sich in der mit Polylaktid behandelten Gruppe ein signifikant höheres maximales torsionales Drehmoment und maximale torsionale Steifigkeit im Vergleich zur Kontrollgruppe.

25

Durch Einarbeiten von Wachstumsfaktoren in die Polylaktidbeschichtung konnten eine signifikante Zunahme des maximalen

30

torsionalen Drehmoments und der maximalen torsionalen Steifigkeit erreicht werden.

Festigkeit der intramedullären Kraftträger

5

Die standardisierte Explantation der Titandrähte aus den Tibiae mit einem Kraftaufnehmer ergab eine signifikant höher aufzubringende Kraft bei der Explantation der mit IGF-I und TGF- β beschichteten Drähte gegenüber der Kontrollgruppe.

10

Die Beispiele 8 bis 10 zeigen, daß sich mittels eines erfindungsgemäß beschichteten Implantats die Osteosynthese und damit die Frakturheilung signifikant beschleunigen läßt. Diese Beschleunigung ist nachweisbar für ein polymerbeschichtetes Implantat ohne Zusatz weiterer osteoinduktiver Wirkstoffe. Durch die Einarbeitung von Wachstumsfaktoren in die Beschichtung läßt sich die Frakturheilung weiter beschleunigen, wobei die kombinierte Applikation von IGF-I und TGF- β besonders vorteilhaft ist.

20

Die Beispiele zeigen ferner, daß sich durch das erfindungsgemäße Verfahren eine lackartige Beschichtung herstellen läßt, die sich durch ihre physikalische Struktur und mechanische Festigkeit von jeglichem Stand der Technik deutlich unterscheidet.

25

Patentansprüche

- 5 1. Implantat zur Versorgung von pathologischen Veränderungen am Stütz- und/oder Bewegungsapparat, dadurch gekennzeichnet, daß sie eine lackartige Beschichtung einer Stärke von 100 μm oder weniger aus einem biologisch abbaubaren Polymer aufweist.
- 10 2. Implantat nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß es ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Frakturfixationsvorrichtungen und Endoprothesen.
- 15 3. Implantat nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß die Frakturfixationsvorrichtung ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Platten, Schrauben, Nägeln, Stiften, Drähten, Fäden oder Cages für den Stütz- und Bewegungsapparat.
- 20 4. Implantat nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß die lackartige Beschichtung eine Stärke von 50 μm oder weniger, vorzugsweise 30 μm oder weniger, weiter vorzugsweise 20 μm oder weniger aufweist.
- 25 5. Implantat nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß die lackartige Beschichtung eine Stärke von 10 bis 30 μm , vorzugsweise 10 bis 20 μm aufweist.
- 30 6. Implantat nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß das Polymer eine Glasübergangstemperatur von 37°C oder höher besitzt.

7. Implantat nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß das Polymer ein mittleres Molekulargewicht von 100 kDa oder weniger besitzt.
- 5 8. Implantat nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß das Polymer ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Poly- α -Hydroxysäuren, Polyglykolen, Polytyrosincarbonaten, Stärke, Gelatine und Cellulose sowie deren Mischungen und Mischpolymerisaten daraus.
- 10 9. Implantat nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, daß das Polymer Poly- α -Hydroxysäuren ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Polylaktiden, Polyglykolsäuren und Mischpolymerisaten daraus umfaßt.
- 15 10. Implantat nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß die lackartige Beschichtung zusätzliche pharmazeutisch wirksame Stoffe enthält.
- 20 11. Implantat nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, daß die pharmazeutisch wirksamen Stoffe osteoinduktive Materialien umfassen.
- 25 12. Implantat nach Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, daß das osteoinduktive Material einen oder mehrere Wachstumsfaktoren enthält.
- 30 13. Implantat nach Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, daß der Anteil der Wachstumsfaktoren am Gesamtgewicht der Beschichtung 0,1 - 10 Gew.-%, vorzugsweise 0,5 - 8 Gew.-%,

weiter vorzugsweise 1 - 5 Gew.-% beträgt.

14. Implantat nach Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, daß die Wachstumsfaktoren ausgewählt sind bestehend aus der Gruppe der IGF, TGF, FGF, EGF, BMP sowie der PDGF.
15. Implantat nach Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, daß die lackartige Beschichtung IGF-I und/oder TGF- β enthält.
16. Implantat nach Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, daß die lackartige Beschichtung eine Kombination von IGF-I und TGF- β enthält.
17. Verfahren zur Herstellung eines Implantat nach einem der Ansprüche 1 bis 16, mit den Schritten:
- Herstellen einer Dispersion des biologisch abbaubaren Polymers in einem organischen Lösungsmittel,
 - Aufbringen der Dispersion auf die zu beschichtende Oberfläche,
 - Abdampfenlassen des Lösungsmittels.
18. Verfahren nach Anspruch 17, dadurch gekennzeichnet, daß das Aufbringen und Abdampfenlassen bei einer Temperatur von 0 - 30°C, vorzugsweise etwa 22°C erfolgt.
19. Verfahren nach Anspruch 17 oder 18, dadurch gekennzeichnet, daß das Abdampfenlassen des Lösungsmittels in einer

mit Lösungsmitteldampf im wesentlichen gesättigten Gasatmosphäre erfolgt.

20. Verfahren nach einem der Ansprüche 17 bis 19, dadurch gekennzeichnet, daß das Aufbringen der Dispersion und Abdampfenlassen des Lösungsmittels zweimal oder mehrmals wiederholt wird.
21. Verfahren nach einem der Ansprüche 17 bis 20, dadurch gekennzeichnet, daß die Dispersion eine kolloidale Lösung des Polymers im Lösungsmittel ist.
22. Verfahren nach Anspruch 21, dadurch gekennzeichnet, daß die kolloidale Lösung hergestellt wird durch Stehenlassen eines Gemischs von Polymer und Lösungsmittel für einen Zeitraum von 1 min - 24h, vorzugsweise 2 - 24h, weiter vorzugsweise 3 - 12h, weiter vorzugsweise 4 - 8h, weiter vorzugsweise etwa 6h.
23. Verfahren nach Anspruch 21 oder 22, dadurch gekennzeichnet, daß die kolloidale Lösung vor dem Aufbringen filtriert wird.
24. Verfahren nach Anspruch 23, dadurch gekennzeichnet, daß die kolloidale Lösung durch einen Mikroporenfilter mit einer Porengröße von 0,45 μm oder kleiner filtriert wird.
25. Verfahren nach einem der Ansprüche 17 bis 24, dadurch gekennzeichnet, daß als Lösungsmittel Ethylacetat oder Chloroform verwendet wird.

26. Verfahren nach einem der Ansprüche 17 bis 25, dadurch gekennzeichnet, daß die Dispersion 20 - 300, vorzugsweise 50 - 150 mg Polymer pro ml Lösungsmittel enthält.
- 5 27. Implantat nach einem der Ansprüche 1 bis 16, erhältlich durch ein Verfahren nach einem der Ansprüche 17 bis 26.

Fig. 1

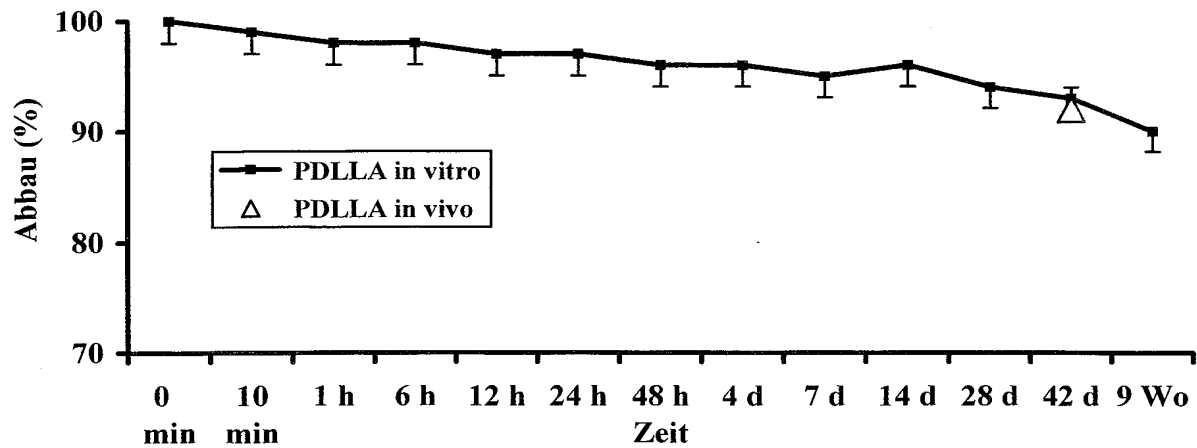


Fig. 2

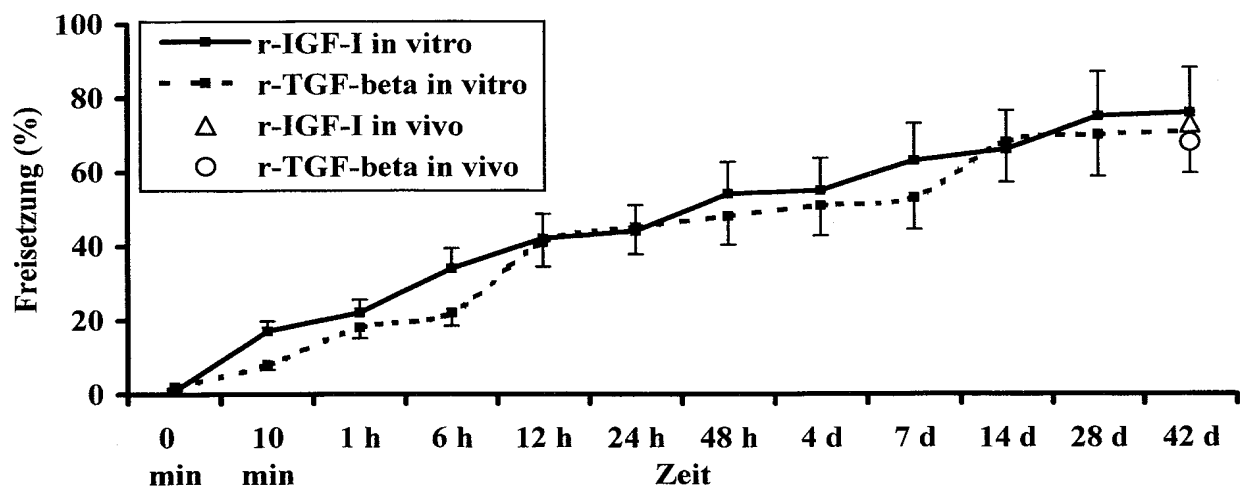


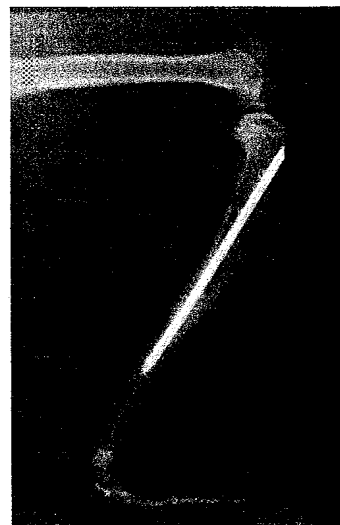
Fig. 3



unbeschichtet

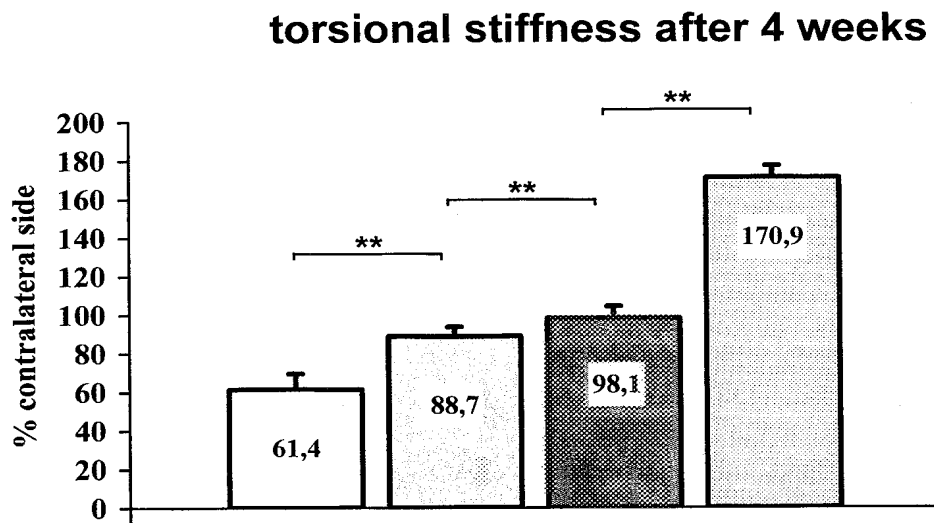
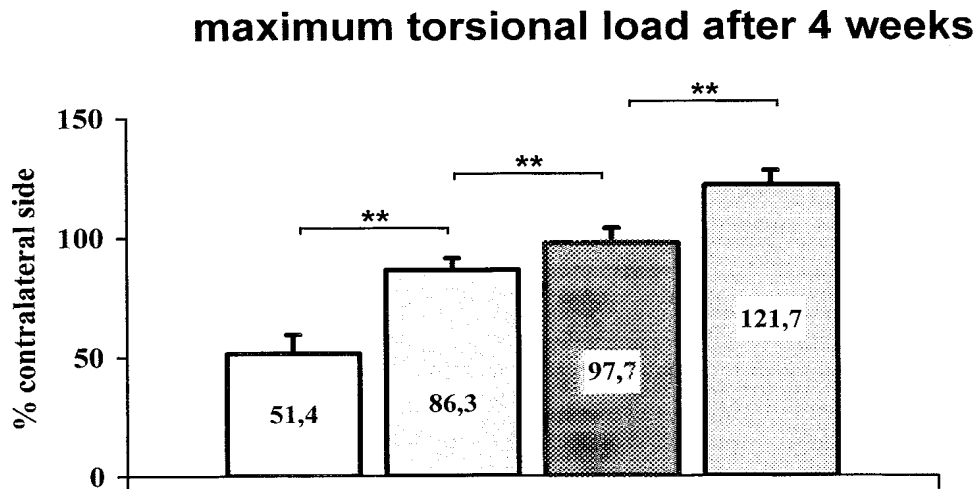


PDLLA



**PDLLA
+ IGF-I + TGF-β1**

Fig. 4



□ unbeschichtet (n=8)

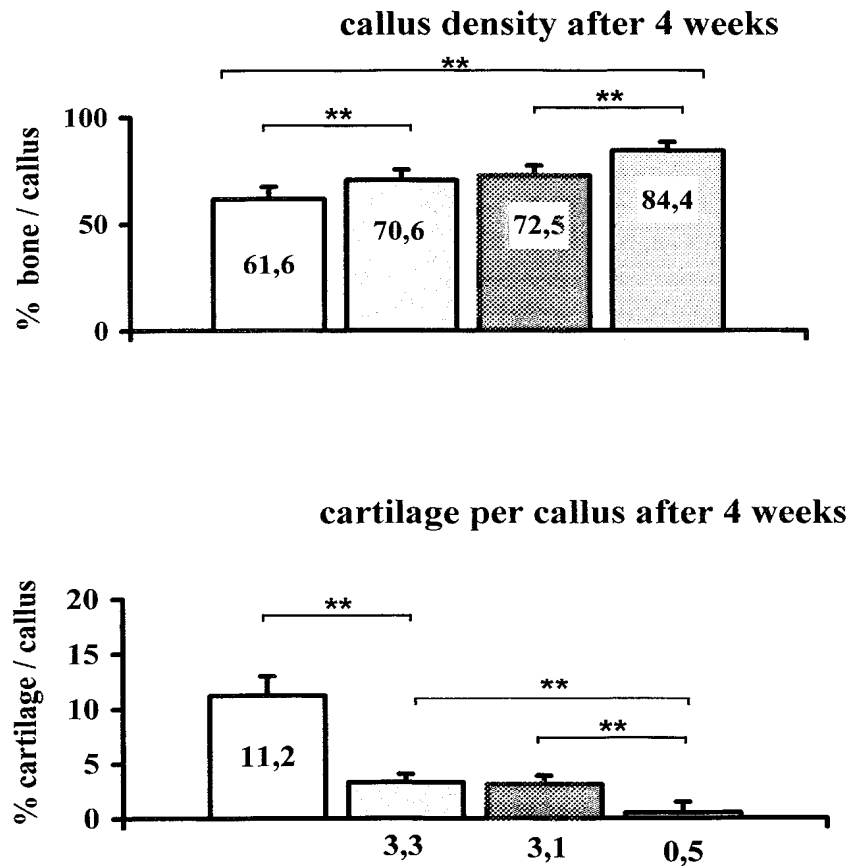
▤ PDLLA (n=8)

▨ PDLLA + IGF-I (n=8)

▩ PDLLA + IGF-I + TGF-β1 (n=8)

** p < 0.05

Fig. 5



□ unbeschichtet (n=12)

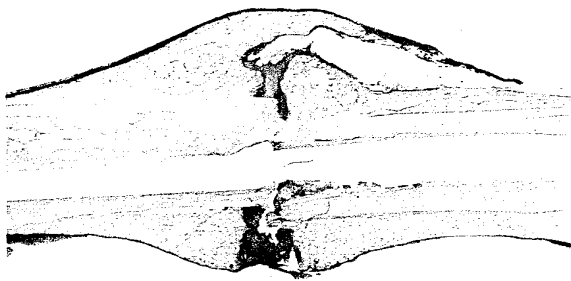
□ PDLLA (n=12)

▨ PDLLA + IGF-I (n=12)

▨ PDLLA + IGF-I + TGF-β1 (n=12)

** p < 0.05

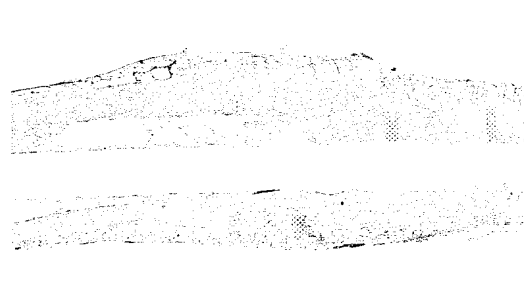
Fig. 6



unbeschichtet

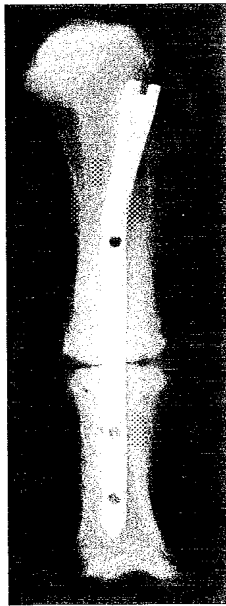


PDLLA

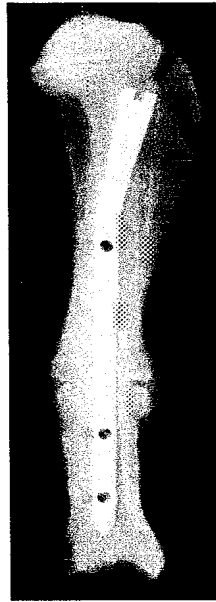


**PDLLA
+IGF-I + TGF- β 1**

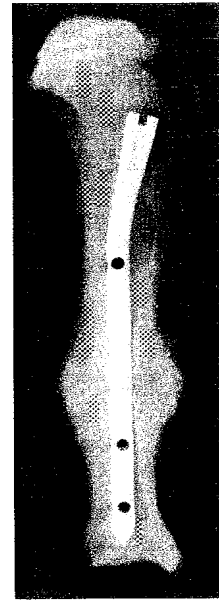
Fig. 7



unbeschichtet



PDLLA



**PDLLA +
IGF-I + TGF-β1**

Fig. 8

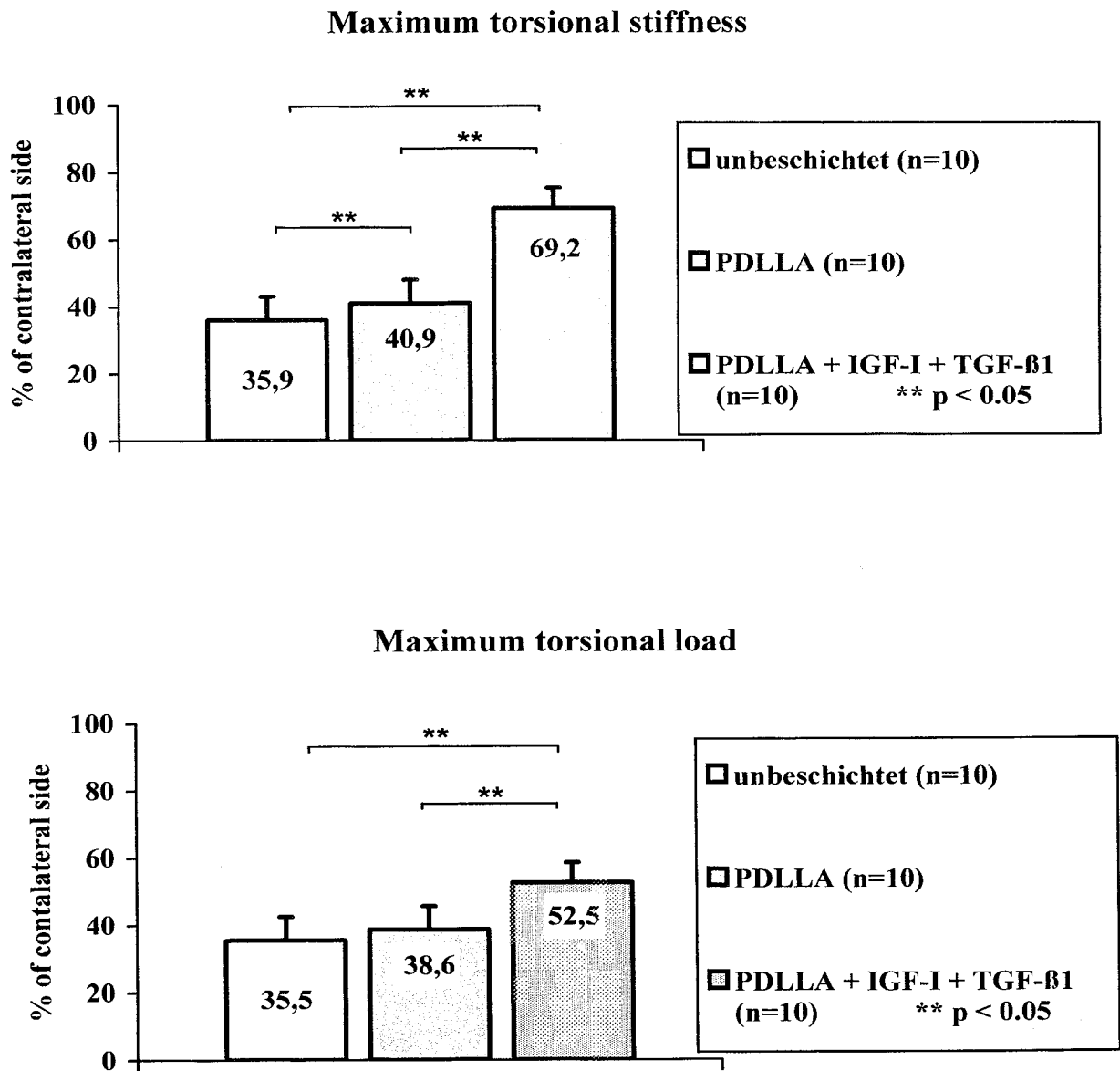
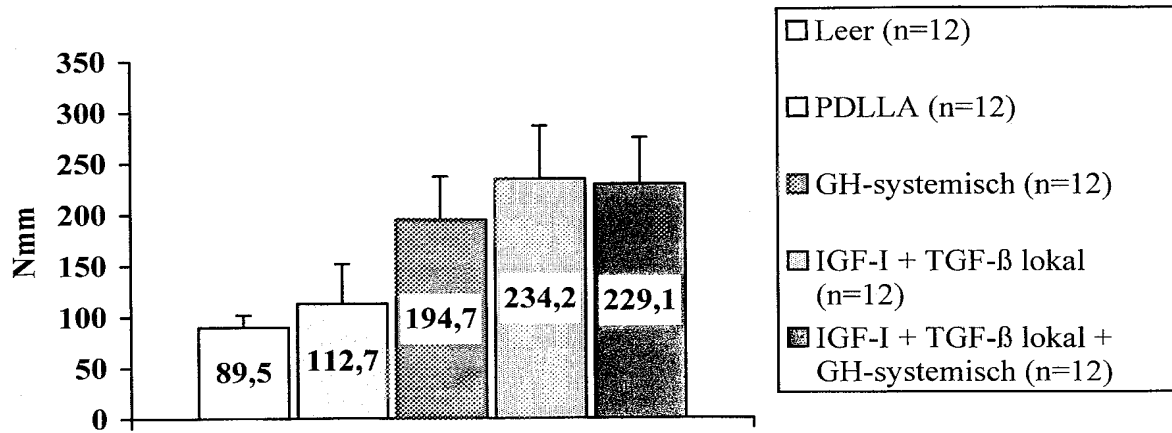
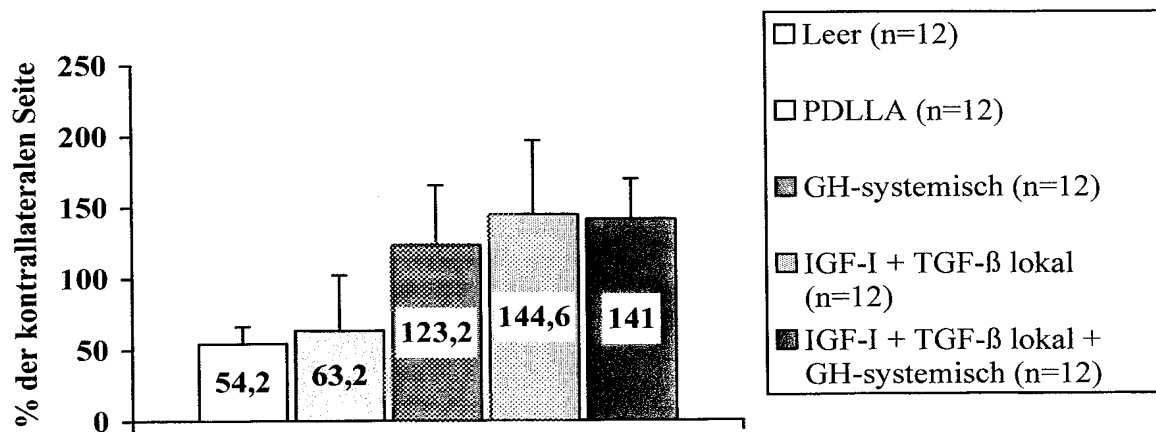


Fig. 9

Maximales Drehmoment**Torsionale Steifigkeit**

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/EP 99/06708

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61L27/34 A61L27/54 A61L31/08 A61L31/16

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61L

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 97 47254 A (UNIV MICHIGAN) 18 December 1997 (1997-12-18) page 4, line 4-29 page 26, line 3 -page 27, line 36 page 40, line 20-29 example 7 claims 1-9	1-15, 17, 18, 21, 22, 25-27
X	EP 0 652 017 A (STEMBERGER AXEL DR) 10 May 1995 (1995-05-10) column 7, line 54 -column 8, line 30 claims 1-7 -/-	1, 2, 4-6, 8-10, 17, 20-22, 25-27

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

7 December 1999

Date of mailing of the international search report

17/12/1999

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Muñoz, M

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int'l. Application No.

PCT/EP 99/06708

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>WO 93 20859 A (UNIV WASHINGTON) 28 October 1993 (1993-10-28) cited in the application claims 1,8,11-17,19-26</p>	1-15

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 99/06708

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9747254 A	18-12-1997	AU 3386697 A CA 2257976 A EP 0910301 A	07-01-1998 18-12-1997 28-04-1999
EP 0652017 A	10-05-1995	DE 4334272 A DE 4435652 A DE 59408725 D	13-04-1995 11-04-1996 14-10-1999
WO 9320859 A	28-10-1993	NONE	

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

In ☐ nationales Aktenzeichen

PCT/EP 99/06708

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 A61L27/34 A61L27/54 A61L31/08 A61L31/16

Nach der internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchiertes Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 A61L

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 97 47254 A (UNIV MICHIGAN) 18. Dezember 1997 (1997-12-18) Seite 4, Zeile 4-29 Seite 26, Zeile 3 -Seite 27, Zeile 36 Seite 40, Zeile 20-29 Beispiel 7 Ansprüche 1-9	1-15, 17, 18, 21, 22, 25-27
X	EP 0 652 017 A (STEMBERGER AXEL DR) 10. Mai 1995 (1995-05-10) Spalte 7, Zeile 54 -Spalte 8, Zeile 30 Ansprüche 1-7 -/-	1, 2, 4-6, 8-10, 17, 20-22, 25-27

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"Z" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

7. Dezember 1999

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

17/12/1999

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentkan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Beauftragter

Muñoz, M

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie°	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 93 20859 A (UNIV WASHINGTON) 28. Oktober 1993 (1993-10-28) in der Anmeldung erwähnt Ansprüche 1,8,11-17,19-26 <u> </u>	1-15

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

In .tionales Aktenzeichen

PCT/EP 99/06708

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
WO 9747254	A	18-12-1997	AU	3386697 A	07-01-1998
			CA	2257976 A	18-12-1997
			EP	0910301 A	28-04-1999
EP 0652017	A	10-05-1995	DE	4334272 A	13-04-1995
			DE	4435652 A	11-04-1996
			DE	59408725 D	14-10-1999
WO 9320859	A	28-10-1993	KEINE		